

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2016/2017

Marta Filipa de Oliveira Almeida e Silva

Avaliação ecográfica/rastreio de defeitos

do tubo neural no primeiro trimestre/

Ultrasound evaluation / screening of neural

tube defects in the first trimester

março, 2017

FMUP

Marta Filipa de Oliveira Almeida e Silva  
Avaliação ecográfica/rastreio de defeitos  
do tubo neural no primeiro trimestre/  
Ultrasound evaluation / screening of  
neural tube defects in the first trimester

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Ginecologia/Obstetrícia**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Doutora Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**

março, 2017

Eu, Marta Filipa de Oliveira Almeida e Silva , abaixo assinado, nº mecanográfico 201008417, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Filipa Oliveira Almeida Silva

NOME

Marta Filipa de Oliveira Almeida e Silva

NÚMERO DE ESTUDANTE

201008417

E-MAIL

martafisilva@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ginecologia/Obstetrícia

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Avaliação ecográfica/rastreio de defeitos do tubo neural no primeiro trimestre

ORIENTADOR

Doutora Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro

COORDENADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Filipa de Oliveira Almeida e Silva

**Àquele que está acima de tudo e de todas as coisas**

**Aos meus pais**

**À estrela mais brilhante que está no céu**

**Ultrasound evaluation / screening of neural tube defects in the first trimester**

**Avaliação ecográfica/rastreio de defeitos do tubo neural no primeiro trimestre**

Marta Silva\*, Teresa Loureiro\*\*

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João, Porto

\*Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

\*\*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia,

Centro Hospitalar S. João Porto

**Autor correspondente:**

Marta Filipa de Oliveira Almeida e Silva

Rua de Contumil, nº 660, cave/esquerda, 4350-130 Porto, Portugal

Telemóvel: 916804451

E-mail: [martafisilva@hotmail.com](mailto:martafisilva@hotmail.com)

## **Resumo**

**Introdução:** Os defeitos abertos do tubo neural, como a espinha bífida aberta, constituem anomalias congênitas do sistema nervoso central graves. O seu diagnóstico pré-natal é realizado habitualmente na ecografia do segundo trimestre da gravidez, na qual o exame detalhado do crânio e coluna permite o diagnóstico de cerca de 84% dos mielomeningocelos. A necessidade de rastreio precoce de defeitos abertos da coluna, aquando da avaliação ecográfica do primeiro trimestre, tem fundamentado vários estudos recentes. No âmbito desta monografia, os autores resumem os achados ecográficos às 11-13 semanas de gravidez com maior utilidade clínica no rastreio precoce de espinha bífida aberta.

**Materiais e métodos:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica dos estudos recentes na base de dados PubMed. Obtiveram-se 40 artigos dos quais foram lidos os títulos e resumos. Após aplicação dos critérios de exclusão incluíram-se 12 desses artigos. Para o fundamento teórico e contexto clínico utilizaram-se artigos obtidos em outras fontes de informação e um livro de texto.

**Resultados:** Os marcadores ecográficos de espinha bífida aberta às 11-13 semanas recentemente reportados foram: diminuição do volume de líquido no sistema ventricular, com não visualização do quarto ventrículo, redução do ângulo facial frontomaxilar, diminuição do diâmetro biparietal, redução da distância entre o aqueduto de Sylvius e o osso occipital, ausência de translucência intracraniana e relação entre diâmetro biparietal e diâmetro abdominal transversal inferior ou igual a um.

**Conclusão:** O diâmetro biparietal inferior ao percentil 5 constitui um marcador simples para rastreio da espinha bífida aberta, mas a taxa de deteção é de apenas 46%. A associação do diâmetro biparietal à avaliação sistemática da presença do quarto ventrículo, quer no plano sagital quer no plano transversal permite a deteção de 50 a 70% dos casos. A complementação do exame do crânio e cérebro com planos transversais a nível da fossa posterior, possibilita a

identificação por rotina de componentes do sistema ventricular que estão obliterados ou com dimensões reduzidas na espinha bífida aberta, como o quarto ventrículo e a cisterna magna, bem como a percepção da herniação caudal dos pedúnculos cerebrais em direção ao osso occipital, também frequente nestes defeitos.

Assim, os autores concluem que há crescente evidência da possibilidade de utilizar por rotina novos marcadores ecográficos que podem ser integrados na ecografia do primeiro trimestre, e que permitem rastrear e diagnosticar precocemente pelo menos metade dos casos de espinha bífida aberta.

**Palavras-chave:** espinha bífida aberta; defeitos do tubo neural; ecografia pré-natal; primeiro trimestre de gravidez; diagnóstico pré-natal.



## **Abstract**

**Introduction:** Open neural tube defects, like open spina bifida, are serious congenital anomalies of the central nervous system. Its prenatal diagnosis is usually performed at the ultrasound of second trimester of pregnancy, in which detailed examination of the skull and spine allows the diagnosis of about 84% of the myelomeningoceles. The need for early screening for open spine defects during the first trimester ultrasound evaluation has been based on several recent studies. In the ambit of this monograph, the authors summarize the ultrasound findings at 11-13 weeks of pregnancy with greater clinical utility in the early screening for open spina bifida.

**Materials and methods:** A literature review of the recent studies in the PubMed database was carried out. There were 40 articles of which the titles and abstracts were read. After applying the exclusion criteria, 12 of these articles were included. For the theoretical basis and clinical context, articles obtained from other sources of information and a textbook were used.

**Results:** The recently reported echocardiographic markers of spina bifida at 11-13 weeks were: decreased ventricular fluid volume, with no visualization of the fourth ventricle, reduction of the facial frontomaxillary angle, reduction of the biparietal diameter, reduction of the distance between the Sylvius aqueduct and occipital bone, absence of intracranial translucency and biparietal diameter/ transverse abdominal diameter ratio less than or equal to one.

**Conclusion:** Biparietal diameter lower than 5th percentile is a simple marker for open spina bifida screening, but the detection rate is only 46%. The association of biparietal diameter with the systematic evaluation of the presence of the fourth ventricle, in both the sagittal plane and the transverse plane allows the detection of 50 to 70% of the cases. The complementation of examination of the skull and brain with transverse planes at the posterior fossa allows routine identification of ventricular system components that are obliterated or reduced in the open spina bifida, such as the fourth ventricle and the cisterna magna, as well as the perception of the

caudal herniation of the cerebral peduncles towards the occipital bone, also frequent in these defects.

The authors conclude that there is growing evidence of the possibility of routine use of new ultrasound markers that can be integrated into the first trimester ultrasound and allow early tracing and diagnosis of at least half the cases of open spina bifida.

**Keywords:** “open spina bifida”; “neural tube defects”; “prenatal ultrasonography”; “first trimester pregnancy”; “prenatal diagnosis”

## Índice

Abreviaturas.....	7
Introdução.....	8
Materiais e Métodos.....	10
Importância da ecografia no diagnóstico pré-natal e rastreio de anomalias fetais.....	11
Testes de rastreio/diagnósticos de defeitos do tubo neural no segundo trimestre.....	14
Rastreio no primeiro trimestre de defeitos do tubo neural.....	17
Conclusão.....	23
Agradecimentos.....	25
Referências.....	26
Figuras.....	33
Anexo.....	36

## **Abreviaturas**

AFP: alfa-fetoproteína

AS-occipital: distância do bordo posterior do aqueduto de Sylvius até ao bordo anterior do osso occipital

CM: diâmetro ântero-posterior da cisterna magna

DAT: diâmetro abdominal transversal

DBP: diâmetro biparietal

DTC: diâmetro transcerebelar

LCR: líquido cefalorraquidiano

SNC: sistema nervoso central

TI: translucência intracraniana

TN: translucência da nuca

4V: diâmetro ântero-posterior do quarto ventrículo

## **Introdução**

Os defeitos do tubo neural como a anencefalia e espinha bífida aberta são das anomalias congénitas graves mais frequentes do sistema nervoso central (SNC) cuja incidência ao nascimento é extremamente variável e dependente da etnia e condições socioeconómicas, assim como da disponibilidade de diagnóstico pré-natal e interrupção da gravidez<sup>1</sup>.

A espinha bífida pode ser oculta ou aberta. Na espinha bífida oculta (atinge cerca de 5% da população) algumas vértebras em diferentes locais da coluna vertebral não encerram completamente, contudo não ocorre protusão da medula espinhal. Na espinha bífida aberta também se verifica o não encerramento das vértebras e pode ocorrer como mielomeningocelo ou meningocele. O mielomeningocelo corresponde a uma acumulação local de líquido cefalorraquidiano (LCR) que pode causar protrusão da placa neural anómala ou medula espinhal superficialmente ao nível das vértebras. No caso de protudir o saco meníngeo na linha média forma-se um meningocele (cerca de 10%). Em ambas as situações, o saco meníngeo pode estar revestido por pele ou esta pode ser contígua com os bordos da placa neural<sup>2</sup>.

O mielomeningocelo constitui a forma mais comum e grave de espinha bífida sendo habitual o extravasamento de LCR para a cavidade amniótica<sup>3</sup>. Os locais afetados permanecem desprotegidos devido à ausência de arcos vertebrais, resultando em lesão e degenerescência neuronais com perda de tecido neuronal<sup>4</sup>. Estes defeitos no processo de formação do SNC devem-se a anomalias na neurogénese sobretudo na fase de neurulação primária quando ocorre a formação do tubo neural, estrutura que se desenvolverá em cérebro e medula espinhal. Na etiologia conhecem-se fatores genéticos e ambientais como o défice de folato, cuja prevenção passa pelo suplemento com ácido fólico iniciado antes e mantido até às 12 semanas da gestação. Outros fatores são os antagonistas do folato, hiperglicemia, inibidores da desacetilase das histonas e outros micronutrientes como o inositol, vitamina B12 e zinco<sup>5-9</sup>.

Nos últimos anos, tem-se registado diminuição na prevalência destas malformações ao nascimento devido ao aumento do consumo de folato, rastreio/diagnóstico pré-natal e interrupção da gravidez<sup>8,10</sup>.

O diagnóstico pré-natal de espinha bífida aberta tem evoluído tornando-se parte da avaliação sistemática durante a ecografia do segundo trimestre da gravidez<sup>10</sup>. A prevalência desta anomalia congénita é aproximadamente 1: 2000<sup>11</sup>. A evolução das técnicas de tratamento *in utero* do mielomeningocelo por um lado e a possibilidade de interrupção de gravidez a pedido do casal por outro, poderá criar a necessidade da implementação de um rastreio mais precoce desta patologia, nomeadamente na avaliação ecográfica no primeiro trimestre da gravidez<sup>11</sup>.

No âmbito desta monografia será abordada a forma como o rastreio dos defeitos do tubo neural tem sido feita ao longo dos últimos anos, com destaque para a evolução recente dos achados ecográficos passíveis de deteção na ecografia de rastreio às 11-13 semanas de gestação.

## **Materiais e métodos**

Para elaboração desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed utilizando como palavras-chave: “neural tube defects”; “open spina bifida”; “prenatal ultrasonography”; “first trimester pregnancy”; “screening”. Esta pesquisa foi restrita à espécie humana e a data de publicação até 1 de janeiro de 2016. Foram obtidos 40 artigos dos quais foram lidos os títulos e resumos. Os critérios de exclusão aplicados foram: artigos publicados em revistas/jornais não anglo-saxónicos ou com baixo fator de impacto, escritos em língua não inglesa, resumos indisponíveis e informações não adequadas ao âmbito da tese após leitura dos títulos e resumos. Desta pesquisa foram incluídos 12 artigos. Para a fundamentação teórica do tema e contextualização da prática clínica atual no rastreio destas anomalias foram utilizados artigos obtidos após extensa pesquisa bibliográfica em outras fontes de informação e um livro de texto.

## **Importância da ecografia no diagnóstico pré-natal e rastreio de anomalias fetais**

A ecografia pré-natal é atualmente a principal ferramenta diagnóstica de defeitos estruturais fetais, mas também é usada como método de rastreio<sup>12</sup>.

Como método de rastreio, a ecografia permite a identificação de marcadores ecográficos associados a um risco aumentado de uma anomalia específica, como por exemplo no rastreio de aneuploidias, e pode fornecer indicação para um método complementar mais detalhado e/ou um procedimento diagnóstico invasivo, como seja a amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas. Estes marcadores podem corresponder a variações anatómicas ou medidas específicas muitas vezes transitórias e díspares entre fetos normais e afetados relativamente à sua prevalência, contudo podem ser anomalias estruturais comumente encontradas numa patologia específica<sup>13</sup>.

A evolução da técnica ecográfica tem acompanhado o desafio da clínica e a preferência manifesta da grávida em obter um rastreio ecográfico eficaz o mais precoce possível<sup>14-17</sup>.

Na literatura encontram-se trabalhos realizados desde os anos 90 até à atualidade, onde é evidente o incremento da utilidade da ecografia efetuada às 11-13 semanas como método de rastreio de cromossomopatias fetais e complicações durante a gravidez, nomeadamente a pré-eclâmpsia e o parto pré-termo<sup>18-20</sup>.

O desenvolvimento de novas sondas transbdominais e transvaginais de alta frequência proporcionou uma excelente resolução da imagem ecográfica e permitiu aumentar a eficácia diagnóstica do exame morfológico realizado durante o primeiro trimestre. Apesar de vários estudos defenderem a exequibilidade de uma avaliação detalhada da anatomia fetal nesta fase da gestação, o estudo do cérebro fetal revela-se mais difícil tão precocemente. Durante todo o processo de crescimento e maturação intrauterina, o cérebro constitui a única estrutura fetal cuja anatomia modifica continuamente. No decorrer da fase pós-embriónica, essencialmente às 11-



13 semanas de gestação, é escassa a informação literária disponível acerca do desenvolvimento cerebral fetal<sup>21,22</sup>.

A ecografia realizada às 11-13 semanas surgiu como resultado da implementação do rastreio do primeiro trimestre (avaliação da translucência da nuca e ossos do nariz) para aneuploidias. A ecografia do segundo trimestre tem como objetivos identificar anomalias estruturais, inconsistências biométricas e marcadores de cromossomopatias<sup>23,24</sup>. Embora o objetivo principal da ecografia do primeiro trimestre seja a medição do comprimento crânio-caudal e a avaliação dos marcadores de aneuploidias, o avanço na tecnologia ecográfica com o aumento da resolução espacial e melhoria na visualização das estruturas fetais permitiu o diagnóstico rotineiro de defeitos do crânio e cérebro, tais como acrania, encefalocelo e holoprosencefalia<sup>25</sup>.

Durante o segundo trimestre, a avaliação ecográfica de rotina do crânio e cérebro compreende três planos axiais básicos através do cérebro fetal: o transventricular, o transtalâmico e o transcerebelar, posteriormente inclinado<sup>26</sup>. Estes permitem a medição da cabeça e avaliação das estruturas cerebrais como a linha inter-hemisférica, tálamo, cavo do septo pelucido, ventrículos laterais, plexos coroides, cerebelo e cisterna magna. Dada a variação das referências anatómicas do cérebro fetal ao longo da gravidez, a descrição de anomalias neste órgão é dependente da idade gestacional. Às 16-24 semanas de gestação a detecção de anencefalia é de 99% (80-100), de holoprosencefalia é 92% (67-100) e de espinha bífida aberta é 84% (65-100). A taxa de falsos positivos reportados para anomalias do SNC é 0-1.1%<sup>27,28</sup>.

A neuro sonografia transvaginal do cérebro fetal usa sondas ecográficas de alta frequência que utilizam as fontanelas cranianas fetais como uma “janela acústica”. Este método, quando desempenhado por um examinador experiente e aplicado no segundo e terceiro trimestres em casos de elevado risco de malformações cerebrais, tem um maior potencial de diagnóstico comparativamente à avaliação básica padronizada na ecografia do segundo trimestre. Isto deve-se à complementação com outros campos visuais como o plano coronal, o mediano e paramediano<sup>29</sup>.

As vantagens da sonda transvaginal de alta frequência levaram à sua rápida aplicação na avaliação do desenvolvimento embrionário precoce. Foi proposta por vários autores em estudos observacionais a avaliação de algumas características anatómicas ecográficas do cérebro fetal precoce, incluindo as dimensões das cavidades dos hemisférios, diencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Todavia, nenhum destes autores se concentrou no período gestacional das 11-13 semanas no qual é efetuado o rastreio do primeiro trimestre. As vantagens clínicas e implicações de uma avaliação anatómica fetal precoce e detalhada não estão ainda bem estabelecidas, mas o ecografista deve ter um conhecimento do desenvolvimento embriológico normal bem como da aparência ecográfica correspondente nos estádios gestacionais mais precoces<sup>30-35</sup>.

## **Testes de rastreio/diagnósticos de defeitos do tubo neural no segundo trimestre**

A alfa-fetoproteína (AFP) é produzida no fígado fetal e na placenta e foi associada aos defeitos do tubo neural pela primeira vez em 1972. Na presença destes defeitos, a AFP extravasa do LCR para o líquido amniótico. Assim, em meados dos anos 80, a detecção deste marcador em grande quantidade no sangue materno no início do segundo trimestre passou a constituir o método principal para rastreio de espinha bífida aberta<sup>36</sup>.

Às 16-18 semanas de gestação, o diferencial entre os valores serológicos maternos de AFP em gravidezes afetadas por estes defeitos e as não afetadas atinge o seu máximo<sup>37</sup>.

À 17ª semana de gestação, utilizando como nível de referência valores de AFP maiores ou iguais a 2,5 MoM, a taxa de detecção de espinha bífida aberta é de 86% com uma taxa de falsos positivos de 0,3%. Isto deve-se ao fato de valores elevados deste marcador também poderem ser encontrados quando a idade gestacional é subestimada, em gravidezes gemelares e associado a risco aumentado de abortamento espontâneo, baixo peso ao nascimento, defeitos da parede abdominal, nefrose congénita, pré-eclâmpsia e parto pré-termo<sup>38</sup>.

A quantificação de acetilcolinesterase no líquido amniótico constitui o teste bioquímico principal para diagnóstico de espinha bífida aberta. Um estudo demonstrou que este marcador era superior como método diagnóstico relativamente à AFP no líquido amniótico, apresentando uma taxa de detecção de 99% (taxa de falsos positivos: 0,34%)<sup>39</sup>.

Por tudo isto, o método principal de rastreio de espinha bífida aberta em meados dos anos 80 era a quantificação serológica materna de AFP por volta das 16 semanas de gestação e o método de diagnóstico era a quantificação de AFP e acetilcolinesterase no líquido amniótico. Contudo, e apesar da baixa sensibilidade, também era possível fazer-se o diagnóstico destes defeitos por ecografia<sup>40,41</sup>.

Para os defeitos do tubo neural, a ecografia é utilizada como método de rastreio e de diagnóstico permitindo o diagnóstico imediato de anencefalia e, ao datar a gravidez, melhora a acuidade do rastreio pela AFP. A deteção ecográfica de defeitos abertos da coluna é muito dependente da experiência do operador<sup>42</sup>.

A espinha bífida aberta está associada a malformação Chiari tipo II, que se pensa resultar do extravasamento de LCR para a cavidade amniótica através do defeito do tubo neural e da hipotensão no espaço subaracnoide, que conduzem a um deslocamento caudal do tronco cerebral e cerebelo e a hidrocefalia obstrutiva<sup>43</sup>.

Na ecografia do segundo trimestre são identificáveis dois sinais cranianos que constituem manifestações da malformação Chiari tipo II: o sinal do “limão” e da “banana”<sup>42,43</sup>. Na presença de algum destes sinais de espinha bífida aberta, o operador imediatamente inspeciona meticulosamente toda a coluna vertebral para encontrar o defeito<sup>42</sup>. De facto, o diagnóstico ecográfico desta malformação tem vindo a melhorar nos últimos anos pelo reconhecimento de outras anomalias do crânio e cérebro associadas, tais como, ventriculomegalia, microcefalia e obliteração da cisterna magna<sup>44</sup>.

O diagnóstico pré-natal de defeitos abertos da coluna é geralmente feito na ecografia morfológica do segundo trimestre através da identificação destes dois sinais cranianos: o “sinal do limão” foi reportado em 98% dos fetos com espinha bífida aberta examinados antes das 24 semanas e em 13% dos casos no terceiro trimestre, já o “sinal da banana” foi reportado em 72% e 81% dos casos, respetivamente<sup>45</sup>.

O “sinal do limão” deve-se à retração da região frontal do crânio fetal que dá uma forma de limão à cabeça do feto<sup>42,46</sup>.

Na espinha bífida aberta, a espessura e o diâmetro transversal do cerebelo estão reduzidos. Em alguns casos, à medida que a gestação progride, o cerebelo pode deixar de ser visível. Os dois hemisférios cerebelares adotam uma forma de arco constituindo o “sinal da banana”<sup>42,46</sup>.

Estes sinais ecográficos estão raramente presentes no primeiro trimestre. No entanto, quando são identificáveis nesta altura associam-se a malformações mais graves frequentemente acompanhadas de outros defeitos major, sendo o diagnóstico isolado difícil<sup>45</sup>.

Assim, a subtileza destes achados ecográficos, aquando da ecografia de rotina às 11-13 semanas, tornam o diagnóstico de espinha bífida aberta difícil nesta fase da gravidez<sup>1,46</sup>.

## Rastreo ecográfico no primeiro trimestre

A ecografia pré-natal tem sido utilizada como método de rastreo e diagnóstico na generalidade das grávidas<sup>11</sup>.

A avaliação ecográfica de rotina às 11-13 semanas de gestação permite rastrear aneuploidias e detetar precocemente anomalias estruturais, mas dificilmente deteta defeitos abertos da coluna<sup>13,18,19,46</sup>.

A identificação destas malformações nesta fase iria, potencialmente, aumentar o tempo para aconselhar o casal possibilitando uma avaliação parental das opções disponíveis, incluindo a terapia fetal *in utero* ou interrupção médica da gravidez<sup>46</sup>.

Nos anos 80, a descrição dos “sinais do limão” (formato do crânio) e da “banana” (formato do cerebelo) possibilitaram o diagnóstico ecográfico de mielomeningocelo no segundo trimestre. Contudo, a visualização ecográfica destes marcadores de defeitos abertos da coluna é dependente da idade gestacional, não estando habitualmente presentes no primeiro trimestre<sup>1,42,47</sup>.

Alguns estudos descreveram sinais craniocerebrais de espinha bífida aberta no final do primeiro trimestre<sup>40,48,49,50</sup>.

Bernard et al descreveram marcadores ecográficos diretos e indiretos num caso de mielomeningocelo lombar cujo defeito era proeminente às 10 semanas de gestação, no entanto somente às 12 semanas o estreitamento dos ossos frontais e achatamento do occipital foram visualizados. Esta malformação foi descrita por estes como ‘sinal da bolota’ parecendo preceder o “sinal do limão” resultante da retração dos ossos frontais em fases gestacionais mais tardias. Neste caso, o diagnóstico de espinha bífida aberta foi confirmado por eletroforese do líquido amniótico evidenciando migração anormal da acetilcolinesterase e, posteriormente, confirmado pelo exame anátomo-patológico que mostrou a presença de malformação Chiari tipo II. À data,

era considerado que a confirmação de um diagnóstico tão precoce de mielomeningocele era mais fiável por eletroforese do líquido amniótico que por ecografia às 13-14 semanas<sup>44</sup>.

Numa pequena série de três casos, a espinha bífida aberta lombo-sagrada foi diagnosticada às 12-14 semanas associada ao “sinal do limão”. Estes achados levaram os autores a supor que uma proporção dos fetos com espinha bífida aberta apresentasse o “sinal do limão” no primeiro trimestre. No entanto, para determinar a sensibilidade da ecografia realizada às 10-14 semanas de gestação para diagnosticar defeitos abertos da coluna era fundamental perceber qual a prevalência do “sinal do limão” nesta fase, requerendo estudos adicionais que incorporassem uma avaliação sistemática ecográfica precoce de sinais cranianos e exame da coluna<sup>40</sup>.

Noutro estudo, foi reportada a evolução dos sinais ecográficos entre as 10-15 semanas de gestação em fetos com espinha bífida aberta. Às 12 semanas era evidente uma curvatura anterior do cerebelo e às 15 semanas ambos os sinais do “limão” e da “banana” eram visualizáveis conjuntamente com uma ligeira ventriculomegalia<sup>48</sup>.

Outros autores reviram imagens ecográficas da cabeça fetal no primeiro trimestre em 12 casos consecutivos de espinha bífida aberta. Apenas em três casos as imagens permitiam a observação dos sinais cranianos e cerebrais, sendo que em dois destes existiam sinais anormais: ossos frontais retraídos (cabeça “em formato de bolota”), pedúnculos cerebrais paralelos e deslocamento caudal do mesencéfalo. Estes autores relacionaram estes achados no primeiro trimestre a defeitos abertos da coluna<sup>50</sup>.

Noutro estudo, avaliaram retrospectivamente imagens dos planos médio-sagitais usados por rotina para rastreio de anomalias cromossómicas às 11-13 semanas de gestação, planos esses onde é feita a medição habitual da espessura da translucência da nuca (TN) e observação dos ossos nasais. Nestes o quarto ventrículo é facilmente visualizável como uma translucência intracraniana (TI) paralela à TN cujos limites anterior e posterior são, respetivamente, o tronco cerebral e o plexo coróide<sup>41</sup>.

A medição deste espaço é feita de forma semelhante à da TN, no seu diâmetro mais largo. A TI (quarto ventrículo), anecoica aparece a preto (Figura 1), enquanto o tronco cerebral hipoeecogénico é cinzento-escuro e o plexo coroide é visualizado como uma linha ecogénica na ecografia transabdominal<sup>41,51</sup>.

Chaoui et al mediram o diâmetro ântero-posterior da TI em 200 fetos normais e em 4 com espinha bífida aberta. Verificaram que nos fetos afetados, o mesencéfalo deslocado caudalmente comprimia o quarto ventrículo, resultando na impossibilidade de visualizar a TI na ecografia<sup>41</sup>. Todavia, numa análise posterior de seis casos de espinha bífida aberta diagnosticados às 11-13 semanas, em dois deles a TI estava obliterada, mas nos restantes ainda era evidente algum fluido. Quando algum fluido era visualizável, o limite posterior normal da TI (plexo coroide) não era identificável. Observaram uma herniação da porção posterior do cérebro em direção ao osso occipital, um aumento do diâmetro do tronco cerebral e uma diminuição da distância entre o tronco cerebral e o osso occipital. O resultado era o aumento do rácio do diâmetro do tronco cerebral relativamente à distância entre o tronco cerebral e o osso occipital (Figura 2). Quando superior a um, associava-se a defeito aberto do tubo neural. Em todos os casos, as características normais do cérebro e a TI estavam ausentes<sup>52</sup>.

Lachmann et al, analisaram o ângulo facial frontomaxilar entre a superfície superior do palato e o osso frontal em imagens ecográficas às 11-13 semanas no plano médio-sagital da face em 20 fetos com espinha bífida (Figura 3). Em situações normais, este ângulo diminui à medida que aumenta o comprimento crânio-caudal, contudo nos fetos com espinha bífida aberta a diminuição é ainda maior, estando 18 dos fetos avaliados abaixo do percentil 5<sup>43</sup>.

Alguns autores têm reportado que os fetos com espinha bífida aberta possuem anomalias na fossa posterior do cérebro que podem ser facilmente detetáveis na avaliação ecográfica às 11-13 semanas. O plano médio-sagital é utilizado por rotina para medição da TN e avaliação dos ossos nasais, contudo alguns estudos propuseram que uma avaliação mais confiável da fossa posterior e diagnóstico de espinha bífida aberta podiam ser feitos utilizando o plano axial da cabeça fetal.



Os resultados obtidos com uma abordagem ecográfica utilizando estes dois planos têm-se revelado encorajadores, mas ainda são necessários estudos prospetivos alargados e dados da sensibilidade e especificidade deste método<sup>53</sup>.

Num estudo prospetivo de 457 fetos normais às 11-13 semanas foi medida a distância do bordo posterior do aqueduto de Sylvius até ao bordo anterior do osso occipital (AS-occipital) no plano axial (Figura 4). O objetivo era definir quantitativamente a posição do mesencéfalo no primeiro trimestre estabelecendo um intervalo de normalidade para a distância acima referida e determinar se esta está diminuída em fetos com espinha bífida aberta possibilitando a sua utilização como potencial marcador para detetar precocemente defeitos do tubo neural. Em nove casos com posição anormal do mesencéfalo e defeito confirmado do tubo neural, o diagnóstico da anomalia vertebral foi suspeitado pela justaposição entre o mesencéfalo e o osso occipital. Em todos, a distância AS-occipital estava abaixo do considerado normal. Os autores defendem que a avaliação do mesencéfalo no plano axial pode constituir um marcador fiável para diagnosticar defeitos do tubo neural no primeiro trimestre<sup>45</sup>.

Num estudo prospetivo para descrever a aparência ecográfica das estruturas da fossa posterior do crânio às 11-13 semanas de gravidez, foram incluídos 692 fetos. Em 21 não foi possível fazer medições devido à posição fetal. Dos restantes 671 casos, em 604 foram analisados o diâmetro transcerebelar (DTC) e o diâmetro ântero-posterior da cisterna magna (CM) obtidos às 11-13 semanas. Em 502 fetos foi medido o diâmetro ântero-posterior do quarto ventrículo (4V). Os autores observaram uma correlação linear entre o comprimento crânio-caudal e CM, DTC e 4V, constatando que a avaliação ecográfica transabdominal da fossa posterior no primeiro trimestre é praticável e que as medições do CM, DTC e 4V nesta fase são confiáveis<sup>54</sup>.

Adiego et al, num estudo prospetivo para determinar a fiabilidade da identificação e reprodutibilidade da medição da TI constataram que esta aumenta linearmente com o aumento do comprimento crânio-caudal, sendo valorizável no primeiro trimestre para detetar espinha

bífida aberta. Para além da facilidade na identificação e medição também apresenta uma excelente reprodutibilidade intra e interobservador<sup>1</sup>.

Outros autores conscientes da grande complexidade dos achados ecográficos precoces para um rastreio de rotina de espinha bífida aberta no primeiro trimestre procuraram avaliar em que medida a biometria cefálica simples realizada às 11-14 semanas de gestação seria reprodutível e o seu uso como potencial ferramenta no rastreio de espinha bífida aberta. Constataram que os parâmetros biométricos da cabeça fetal, especialmente o diâmetro biparietal (DBP), estava reduzido nos fetos com espinha bífida aberta às 11-14 semanas de gravidez<sup>10</sup>.

Num estudo retrospectivo para determinar se fetos com espinha bífida aberta apresentavam alterações no sistema ventricular cerebral às 11-13 semanas, foram selecionados 10 casos de espinha bífida aberta e 410 gravidezes únicas que resultaram em recém-nascidos fenotipicamente normais. A cabeça fetal foi avaliada sistematicamente numa série de imagens ecográficas em vista transversal obtidas às 11-13 semanas tendo sido feitas medições da área dos ventrículos laterais, dos diâmetros do teto do terceiro ventrículo, aqueduto de Sylvius e quarto ventrículo. Após comparação entre os fetos normais e afetados, verificaram que nos primeiros todos os diâmetros, com exceção do diâmetro do quarto ventrículo, aumentavam com o DBP. Nos fetos com espinha bífida aberta, a área do ventrículo lateral e os diâmetros referidos estavam significativamente diminuídos, constatando-se que nestes fetos às 11-13 semanas a quantidade intracraniana de LCR também está substancialmente reduzida<sup>55</sup> (Figura 5).

Noutro estudo retrospectivo, os autores procuraram verificar a associação entre valores baixos do DBP no primeiro trimestre e defeitos abertos da coluna e calcular o seu valor preditivo. Observaram que os valores do DBP às 11-13 semanas gestacionais estavam abaixo do percentil 5 em 44,4% dos casos de espinha bífida aberta. A taxa de deteção utilizando esta medição no primeiro trimestre foi 55,6% com taxa de falsos positivos de 11,6%. Analisando múltiplas variáveis com regressão logística concluíram que a combinação de caraterísticas maternas

(idade; índice de massa corporal) com o DBP fetal e a medição sérica materna de AFP no primeiro trimestre constituiria um teste de rastreio útil de espinha bífida aberta<sup>46</sup>.

Outros autores analisaram a TI, o deslocamento caudal do tronco cerebral e a cisterna magna como potenciais achados anatómicos específicos de espinha bífida aberta através de imagens ecográficas obtidas no plano médio-sagital durante o primeiro trimestre. A taxa de detecção mais elevada obteve-se pela não visualização da cisterna magna com sensibilidade de 50-73% e de 39-76% nas imagens com score Herman  $\geq 7$ . Tanto a não visualização da TI como o deslocamento posterior do tronco cerebral associaram-se a taxa de detecção aceitáveis, mas mais baixas. O parâmetro com desempenho mais variável entre observadores foi o deslocamento posterior do tronco cerebral (taxa de detecção máxima de 86%). Concluíram que a presença de pelo menos um destes achados anatómicos se associa a uma taxa de detecção entre 50-90%<sup>56</sup>.

Num estudo recente, relacionaram a medição do DBP ao diâmetro abdominal transversal (DAT) utilizando a razão DBP/DAT durante o primeiro trimestre para diagnosticar espinha bífida. Analisaram retrospectivamente imagens ecográficas realizadas às 11-13 semanas. Constataram que a média ( $\pm$  desvio-padrão) para DBP/DAT foi  $1.00 \pm 0.06$  para fetos com espinha bífida e  $1.13 \pm 0.06$  para os normais. DBP inferior ao percentil 5 possibilita uma detecção de 46,2% dos casos de espinha bífida enquanto a razão DBP/DAT  $\leq 1.00$  detetou 69,2%, considerando um ou outro identificam-se 76,9% com taxa de falsos positivos de 5,1%. Quando se combinam ambos os parâmetros, a sensibilidade é 38,5% com taxa de falsos positivos de 0,6% e valor preditivo positivo de 8,5%. Concluíram que às 11-13 semanas, a relação DBP/DAT melhora consideravelmente a capacidade diagnóstica da medição do DBP isoladamente no rastreio de espinha bífida aberta, constituindo um marcador para rastreio simples e aplicável a uma grande população<sup>57</sup>.

## Conclusão

A espinha bífida aberta constitui uma das anomalias congénitas mais comuns do sistema nervoso central, mas a sua deteção é feita habitualmente no segundo trimestre, através da avaliação de achados cranianos simples como o “sinal da banana” e o “sinal de limão”, que direcionam a atenção do operador para a pesquisa detalhada de defeitos da coluna. A existência de técnicas de tratamento *in utero* e a possibilidade de interrupção de gravidez a pedido do casal, tem impulsionado a procura da existência de marcadores ecográficos visualizáveis no primeiro trimestre da gravidez que possibilitem um rastreio ecográfico mais precoce desta patologia.

Este defeito do SNC foi considerado como praticamente indetetável às 11-13 semanas de gestação. Contudo, nos últimos anos, em vários estudos foram descritos marcadores ecográficos precoces que permitem uma avaliação anatómica detalhada durante o primeiro trimestre, cuja implementação poderá alterar a prática atual no rastreio e diagnóstico de espinha bífida aberta.

Os recentes marcadores ecográficos descritos às 11-13 semanas nos fetos com espinha bífida aberta são o ângulo facial fronto-maxilar e o DBP diminuídos, a ausência de TI e a diminuição da distância entre o aqueduto de Sylvius e o osso occipital.

O DBP constitui um marcador para rastreio simples, aplicável a uma grande população. No entanto, a taxa de deteção é de apenas 46% para um DBP inferior ao percentil 5. A associação de outros marcadores à medição do DBP parece promissora, nomeadamente a avaliação sistemática da presença do quarto ventrículo, quer no plano sagital habitualmente usado para a medição da TN, quer num plano transversal. A complementação do exame do crânio e cérebro no primeiro trimestre com planos transversais a nível da fossa posterior, permite a identificação por rotina de componentes do sistema ventricular, como o quarto ventrículo e a cisterna magna, bem como a perceção do deslocamento caudal dos pedúnculos cerebrais em direção ao osso occipital. A conjugação destes marcadores potencialmente parece permitir a deteção de 50 a

70% dos casos de espinha bífida aberta no primeiro trimestre da gravidez, sem acrescentar complexidade ou duração exagerada ao exame. Apenas seria necessário que o observador adquirisse treino na avaliação dos planos transversais normais da fossa posterior para que a identificação da imagem anômala fosse imediata.

Assim, os autores concluem que a revisão da literatura no âmbito desta monografia demonstrou a crescente evidência na possibilidade de utilizar por rotina novos marcadores ecográficos que podem ser integrados na ecografia do primeiro trimestre, e que permitem rastrear e diagnosticar precocemente pelo menos metade dos casos de espinha bífida aberta.

## **Agradecimentos**

À Professora Teresa Loureiro pelo interesse e disponibilidade demonstrados em apoiar e contribuir com o seu conhecimento e rigor científico para a elaboração desta monografia, a qual não seria concretizável sem o seu auxílio.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, procuraram ajudar de várias formas transmitindo o suporte necessário para que o objetivo final fosse alcançado.

## Referências

1. Adiego B, Illescas T, Martinez-Ten P, Bermejo C, Perez-Pedregosa J, Wong AE, Sepulveda W. Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective evaluation and reproducibility of measurements. *Prenat Diagn*. 2012 Mar; 32:259-63.
2. Standring Susan, editor-in-chief. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40th ed., anniversary ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008. p.772
3. Pang D, Dias M. Cervical myelomeningoceles. *Neurosurgery* 1993; 33: 363-73
4. Greene NDE, Coop AJ. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenat Diagn* 2009; 29: 303-11.
5. Copp AJ, Greene NDE. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol* 2010; 220: 217-30.
6. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Eng J Med* 1992; 327: 1832-5.
7. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the M. R. C. Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 132-7.
8. Wald NJ. *Neural tube defects, Antenatal & Neonatal screening*, 2 edition. Oxford University Press, 2000. Chapter 3: pp.61-84.
9. Wald NJ, Sneddon J, Densem J, Frost C, Stone R. MRC Vitamin Study Res Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-37.

10. Bernard JP, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct; 207:306.e1-5.
11. Gadot Y, Cohen SM, Yagel S. Do we really need a screening test for open spina bifida? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 May; 39:600-1.
12. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29:183-196.
13. Goetzinger RK, Stamilio DM, Dicke JM, Macones GA, Odibo AO. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:285.e1-285.e6.
14. Nicolaides KH, Azar GB, Byrne D, Mansur CA, Marks K. Nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304:867-869.
15. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343-346.
16. Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000; 107: 1302-5.
17. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free b-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008; 23: 1968-75.
18. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11–14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 730–734.



19. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 90-102.
20. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29:183-196.
21. Cullen MT, Green J, Wheatham J, Salafia C, Gabrielli S, Hobbins JC. Transvaginal ultrasonographic detection of congenital anomalies in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 446-76.
22. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Peisner DB. High frequency transvaginal sonographic examination for the potential malformation assessment of the 9-week to 14-week fetus. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 231-8.
23. Snijders RJM, Farrias M, von Kaisenberg C, Nicolaides KH. Chromosomal defects in fetal abnormalities. In Snijders RJ, Nicolaides KH (eds): *Ultrasound Screening for Chromosomal Defects*. Parthenon Publishing Group 1995: pp7-9.
24. Ramalho C, Brandão O, Matias A, Montenegro N. Phenotypic variability in fetuses with Down syndrome: a case-control pathological evaluation. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30:207-14.
25. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 90-102.
26. ISUOG Guidelines: Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109–116.
27. Wald NJ, Kennard A, Donnfeld A, Leck I. *Ultrasound scanning for congenital abnormalities. Antenatal & Neonatal screening*, 2nd edition. Oxford University Press, 2000. Chapter 18: pp441-69.

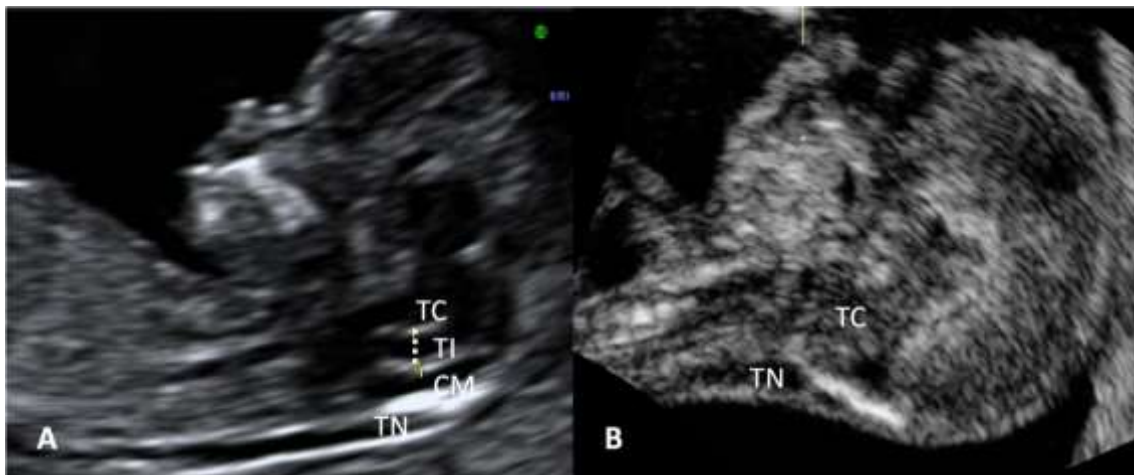
28. Wald NJ. Neural tube defects, Antenatal & Neonatal screening, 2nd edition. Oxford University Press, 2000. Chapter 3: pp.61-84.
29. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 42-7.
30. Kushnir U, Shalev J, Bronstein M, Bider D, Lipitz S, Nebel L, Mashlach S, BenRafael Z. Fetal intracranial anatomy in the first trimester of pregnancy: transvaginal ultrasonographic evaluation. *Neuroradiology* 1989; 31: 222-5.
31. Achiron R, Achiron A. Transvaginal ultrasonic assessment of the early fetal brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 336-44.
32. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Warren WB. Transvaginal ultrasonographic definition of the central nervous system in the first and early second trimesters. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:497-503.
33. Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Hellevik LR. Early development of the forebrain and midbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 183-192.
34. Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Berg S, Angelsen B, Olstad B. Three-dimensional imaging of the fetal brain cavities in human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 228-232.
35. Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, Torp H. In-vivo three-dimensional ultrasound reconstructions of embryos and early fetuses. *Lancet* 1998; 352: 1182-6.
36. Brock JH. Alpha-fetoprotein and neural tube defects. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1976; 10:157-64.

37. Brock DJ. The use of amniotic fluid AFP action limits in diagnosing open neural tube defects. *Prenat Diagn* 1981; 1:11-6.
38. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003; 361: 835-6.
39. Wald NJ, Cuckle HS, Nanchahal K. Amniotic fluid acetylcholinesterase measurement in the prenatal diagnosis of open neural tube defects. Second report of the collaborative acetylcholinesterase study. *Pren Diagn* 1989; 9: 813-29.
40. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJ, Nicolaides KH. Presence of the 'lemon' sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Dec; 10:403-5.
41. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep; 34:249-52.
42. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986; 2: 72-4.
43. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, Greene N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Sep; 36:268-71.
44. Bernard JP, Suarez B, Rambaud C, Muller F, Ville Y. Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation: direct and indirect ultrasonographic semeiology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Dec; 10:406-9.

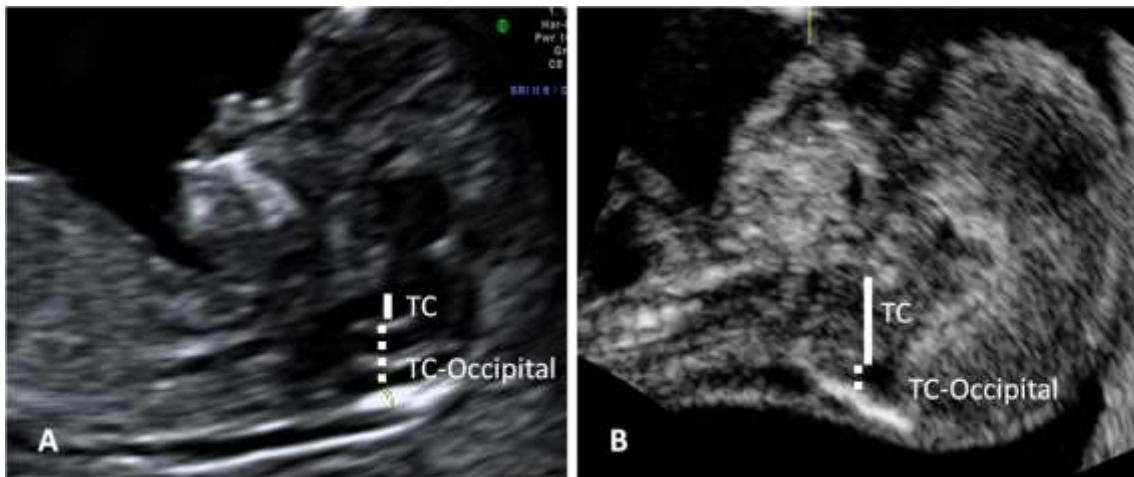
45. Finn M, Sutton D, Atkinson S, Ransome K, Sujenthiran P, Ditcham V, Wakefield P, Meagher S. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Dec; 38:640-5.
46. Khalil A, Coates A, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Biparietal diameter at 11-13 weeks' gestation in fetuses with open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct; 42: 409-15.
47. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 322-7.
48. Blumenfeld Z, Siegler E, Bronstein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 1993; 13: 863-71
49. Blaas, HG, Eik-Nes SH, Isaksen CV. The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 25-29.
50. Buisson O, De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, Moscoso G, Ville Y. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 290-292.
51. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 133-38.
52. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, Kagan KO, Pietzsch V, Sarut Lopez A, Tekesin I, Karl K. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Dec; 38:722-6.

53. R. Chaoui, K. H. Nicolaides. Detecting open spina bifida at the 11–13-week scan by assessing intracranial translucency and the posterior brain region: mid-sagittal or axial plane? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 609-612.
54. Egle D, Strobl I, Weiskopf-Schwendinger V, Grubinger E, Kraxner F, Mutz-Dehbalaie IS, Strasak A, Scheier M. Appearance of the fetal posterior fossa at 11 + 3 to 13 + 6 gestational weeks on transabdominal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Dec; 38: 620-4
55. Loureiro T., Ushakov F., Montenegro N., Gielchinsky Y., Nicolaides K. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 620-4.
56. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, Khoshnood B, Jouannic JM. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Oct; 42: 416-20.
57. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio  $\leq 1$ : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar; 45: 267-72.

## Figuras



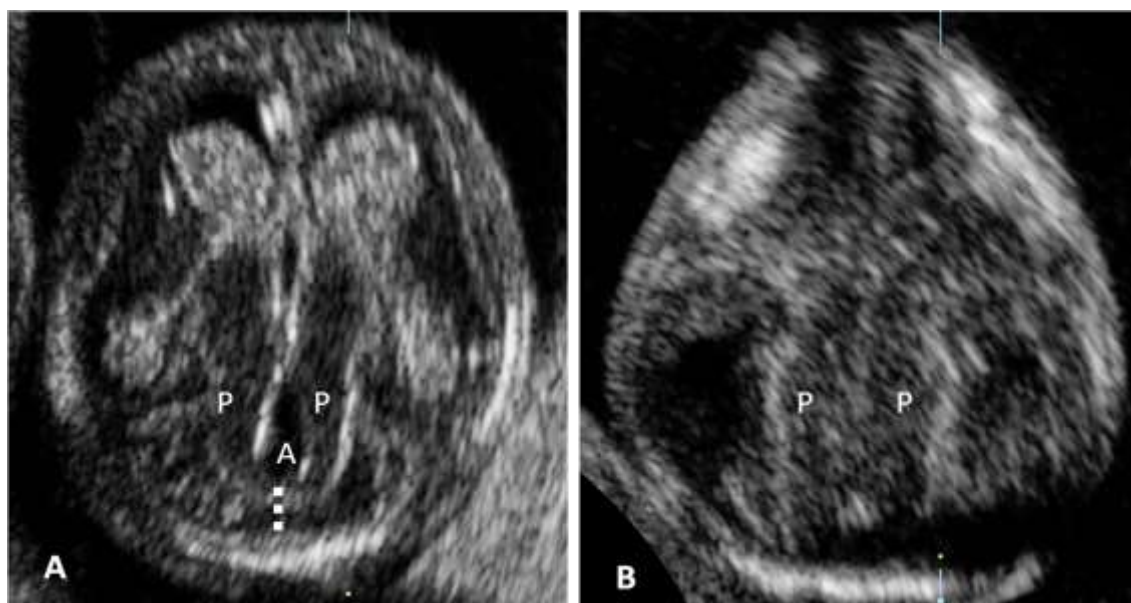
**Figura 1** - plano sagital da cabeça num feto normal (A) e com espinha bífida aberta (B). Na imagem A (normal) define-se o tronco cerebral (TC), a translucência intracraniana (TI), a cisterna magna (CM), separada da TI por uma linha hiperecogénica que corresponde ao plexo coroide do quarto ventrículo. Na imagem B (espinha bífida aberta) não se definem as estruturas anteriormente referidas e o TC está aumentado, não se observando TI. TN - translucência da nuca.



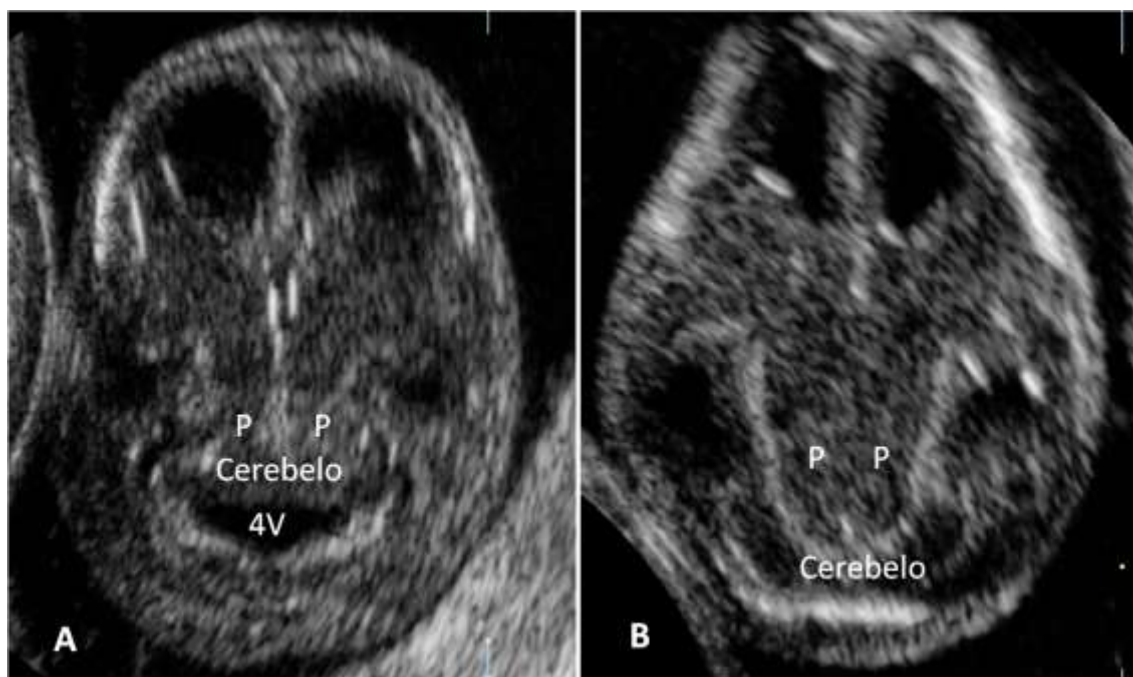
**Figura 2** - plano sagital da cabeça num feto normal (A) e com espinha bífida aberta (B). Na imagem A (normal) define-se o tronco cerebral (TC) como uma linha contínua e a distância do tronco cerebral ao osso occipital (TC-Occipital) como uma linha em tracejado. Na imagem B (espinha bífida aberta) o rácio TC / TC-Occipital está aumentado.



**Figura 3** - plano sagital da cabeça fetal com medição do ângulo fronto-maxilar num feto normal.



**Figura 4** - plano transversal da cabeça fetal num feto normal (A) e com espinha bífida aberta (B). Na imagem A (normal) observam-se os pedúnculos cerebrais (P), o aqueduto (A) e a distância do aqueduto ao osso occipital. Na imagem B (espinha bífida aberta) observa-se a presença de pedúnculos cerebrais (P) retelinizados, encostados ao osso occipital, com redução da distância entre o aqueduto e o osso occipital; o aqueduto está diminuído de diâmetro, sendo quase imperceptível na imagem.



**Figura 5** - plano transversal da cabeça fetal num feto normal (A) e com espinha bífida aberta (B). Na imagem A (normal) observam-se os pedúnculos cerebrais (P), o cerebello e o quarto ventrículo (4V). Na imagem B (espinha bífida aberta) observa-se a presença de pedúnculos cerebrais (P) retelinizados, cerebello em forma de 'banana' e não se visualiza o quarto ventrículo.



**ANEXO** – Normas Editoriais da Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

### REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

#### Regras gerais

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

#### Submissão online de artigos

1. **Todos os artigos** deverão ser submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em [www.editorialmanager.com/aogp](http://www.editorialmanager.com/aogp).
2. A revista aceita seis tipos diferentes de artigos:
  - ESTUDO ORIGINAL
  - ARTIGO DE REVISÃO
  - CASO CLÍNICO
  - IMAGEM DO TRIMESTRE
  - ARTIGO DE OPINIÃO
  - CARTA AO EDITOR

Uma sub-secção dos artigos de opinião intitulada «Para lá da Ciência» permite a submissão de textos sobre a vivência pessoal na área da Obstetria e Ginecologia e sobre aspectos históricos da Obstetria/Ginecologia Portuguesa.

3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro e último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores; para os artigos Imagem do Trimestre um máximo de **3** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado «responsável pela correspondência» e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, casos clínicos e Imagem

### INFORMATION FOR AUTHORS

#### General rules for submitting articles

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

#### Online submission of articles

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: [www.editorialmanager.com/aogp](http://www.editorialmanager.com/aogp).
2. The journal accepts six different types of articles:
  - ORIGINAL STUDY
  - REVIEW ARTICLE
  - CASE REPORT
  - IMAGE OF THE TRIMESTRE
  - OPINION ARTICLE
  - LETTER TO THE EDITOR

A sub-section of opinion articles entitled «Beyond Science» allows the submission of texts reporting personal experiences in the field of Obstetrics and Gynecology and historical aspects of the speciality in Portugal.

3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports; for «image of the trimestre» a maximum of **3** authors. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as «responsible for correspondence» and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles, case reports and «images of the trimester» must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words for original studies and

gem do Trimestre necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras tratando-se de estudos originais e 100 palavras nos restantes. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
  - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
8. Os artigos submetidos como Casos Clínicos e Imagem do Trimestre deverão **ser integralmente redigidos em inglês**.
9. Os artigos só serão aceites para avaliação desde que acompanhados de documento assinado por todos os autores em que seja manifesta a concordância quanto ao texto submetido. Este documento é submetido através de email para: [secretariado.aogp@gmail.com](mailto:secretariado.aogp@gmail.com).

#### Preparação do texto, tabelas e figuras

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.
2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman de 11 pontos**.
3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:
  - **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
  - **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **3000** palavras.
  - **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
  - **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.
  - **IMAGEM DO TRIMESTRE** – estrutura livre; dimensão máxima **500** palavras. Número máximo de imagens: 2
4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.
5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.
6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.
7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parêntesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

100 words for all other submissions. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:

- **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
  - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).
7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 caracteres in length, including spaces.
8. All articles submitted as Case Reports and Images of the Trimestre should be **entirely written in English**.
9. Articles will only be admitted for evaluation if accompanied by a document signed by all authors manifesting their agreement with the submitted manuscript. This document should be sent by email to: [secretariado.aogp@gmail.com](mailto:secretariado.aogp@gmail.com).

#### Preparation of the manuscript, tables and figures

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.
2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.
3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:
  - **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
  - **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **3000** words.
  - **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
  - **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.
  - **IMAGE OF THE TRIMESTRE** – free structure; limit of **500** words. Maximum number of images: 2.
4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.
5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.
6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol ®.
7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.
8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.
9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e. <sup>1,2,3</sup>. Papers accepted for

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo <sup>1,2,3</sup>. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, *abstracts* em livros de resumos de congressos, páginas *web* e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.
- **IMAGEM DO TRIMESTRE** – máximo de 5 referências.

10. A **lista das referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf). Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da *National Library of Medicine*, disponível em [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Todos os autores deverão ser citados.

- **Exemplo de artigos publicados em revistas:**  
Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997; 104:387-92.
- **Exemplo de Capítulos de livros:**  
Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4<sup>th</sup> Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em [www.aogp.com.pt/authors\\_form.pdf](http://www.aogp.com.pt/authors_form.pdf), assinado por todos.

### Cartas ao Editor

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor-Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.
2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.
- **IMAGE OF THE TRIMESTRE** – maximum of 5 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf). Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). All authors must be cited.

- **Example of articles published in scientific journals:**  
Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997; 104:387-92.
- **Example of Book chapters:**  
Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4<sup>th</sup> Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at [www.aogp.com.pt/authors\\_form.pdf](http://www.aogp.com.pt/authors_form.pdf), signed by all.

### Letters to the editor

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.
2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.